

NATURENS SKYDD AV ÄRFTLIG VARIATION

Följande artikel är skriven av Per-Erik Sundgren som är agronomie doktor i husdjursgenetik med lång erfarenhet av husdjursforskning vid Sveriges Lantbruksuniversitet.

Inledning

Under senare år har genetiska hälsoprogram och rasspecifika avelsstrategier varit högaktuella diskussionsämnen inom hundaveln. Varför behövs då genetiska hälsoprogram? Vilka grunder måste avelsstrategier vila på för att ärftliga störningar skall kunna undvikas? I naturen finns vare sig speciella program eller strategier för genetisk hälsa och ändå håller sig vilda djurstammar normalt friska över mycket långa tidsperioder. Orsaken till de störningar som drabbar våra hundar är att uppfödare av okunnighet bryter ned de skydd mot genetiska skador som skapats i naturen som en följd av naturligt urval.

Cellen

Ett däggdjurs kropp är sammansatt av många miljarder olika celler. Men länken mellan generationerna utgörs av en enda cell – den befruktade äggcellen. Var och en som ägnar sig åt avel behöver därför veta något om hur äggcellen och dess skydd mot ärftliga skador fungerar.

Gener – proteinrecept

Genernas grundläggande funktion är att fungera som recept för hur cellerna skall bygga alla de tusentals olika proteiner som krävs för normal utveckling och livskraft. Vi behöver alla med nödvändighet ha skelett, muskler, nervsystem, lever, njurar och andra inre

organ. Likaså behöver vi en rad hormoner och enzymer för att alla kroppsfunktioner skall fungera normalt. Det enklaste vore därför om alla genrecepten förblev oförändrade. Men alla varelser lever i en föränderlig värld och i ständig konkurrens eller under hot från yttre fiender. För att klara av att anpassa sig till sådana yttre omständigheter måste djurs egenskaper kunna ändras. Gensystemet behöver därför ha en viss förmåga till förnyelse och anpassning. På cellnivå är hotet från yttre fiender extremt. Mängder av mikroorganismer gör ständiga försök att attackera. Genom mycket snabba generationsväxlingar kan de hinna prova mängder av olika vägar för attack under ett djurs livstid. För att försvara sig mot sådana attacker behöver varje individ ha ett personligt försvar som är så unikt som möjligt.

Gensystemet är därför underkastat tre olika till synes oförenliga krav:

- A. Stabilitet för att garantera att alla organsystem fungerar korrekt
- B. Balanserad variation av hela djurstammar för långsiktig anpassning av arter till fortgående miljöförändringar
- C. Individuell variation för att skydda individen mot sjukdomsangrepp

Under de första ca 3000 miljoner åren av liv på jorden fanns bara encelliga organismer. Till att börja med förökade de sig genom enkel delning och utan könlig förökning. DNAmolekylen, arvsmassans grundelement, är normalt en mycket stabil kemisk förening som genom dubbling förs i lika mängder till var och en av de nya cellerna efter en celledning. Efter en sådan delning får de båda nya cellerna identiskt lika arvs massa. Med identiskt lika arvs massa hos alla individer kan

ingen ärftlig anpassning ske till omgivningsförändringar. Skulle det ske någon större förändring i DNA-molekylerna kan själva livsförutsättningen för cellen skadas så att cellen dör. En enkel uppsättning av DNA-molekyler eller kromosomer är därför inte gynnsam för utveckling av annat än relativt enkla organismer.

Kön

Naturen löste så småningom problemet med sårbarheten i de enkla gensystemen genom att skapa dubblerade system. Två celler med vardera lika gensystem slog sig samman till en enda cell med en cellkärna där deras samlade arvs massa lagrades. Därmed kom det att bildas celler som hade dubletter av varje enskild gen eller proteinrecept. Celler av det slaget är inte lika känsliga för enstaka skadade gener. Det finns ju alltid en dublett som förhoppningsvis är normal och kan svara för att rätt protein kan produceras i tillräckliga mängder.

Celler med dubblerade gensystem kan inte längre förökas genom enkel delning. De måste, för att nästa generations gensystem skall bli normalt, först halvera sitt eget DNA i nya celler som sedan kan smälta samman och bilda en ny cell med det normala antalet dubblerade kromosomer och arvsanlag. Naturens lösning på det problemet var att skapa två kön och specialiserade könsceller med en enkel uppsättning av kromosomer. En av de viktigaste fördelarna med två kön är således att skapa ett skydd mot skador i enskilda gener.

Två kön har dessutom en annan viktig fördel. I det stadium då könsceller bildas snor sig delar av kromosomtrådarna om varandra och byter delar – så kallad överkorsning. Tack vare överkorsningarna kan nya gen-

kombinationer ständigt bildas hos alla varelser med två kön. Nya genkombinationer ger möjligheten att generation för generation skapa individer med allt större förutsättningar att överleva även i miljöer som ständigt ändras.

Även om de flesta kromosomförändringar är skadliga så gäller det inte alla. Om det protein som en gen bär receptet till bara förändras lite genom en genförändring – en så kallad mutation – så fungerar det ny proteinet kanske bra trots förändringen. I vissa fall kan det till och med visa sig att förändringen medför fördelar. Det kanske inte sker direkt, men efter någon eller några generationers överkorsningar kan den förändrade genen bidra till att öka individens livskraft. Den kommer då att förökas genom att bärarna får fler avkommor än genomsnittet och så införlivas den nya genen med djurstammens genmassa.

Parbildning begränsar

avkomma

Det har visat sig genom årmiljonerna att skapandet av två kön var en nödvändig förutsättning för utveckling av mer komplicerade varelser. Alla däggdjursarter är utan undantag tvåkönade.

Två kön är dock inte helt problemfritt. Det nya könet, hanarna, producerar väldiga mängder med könsceller och kan para sig med ett stort antal honor. Därmed återuppstår risken för att gener från en och samma individ skall dubblas hos framtida avkommor. Naturens sätt att lösa det dilemma i en rad arter har varit att skapa mer eller mindre fasta parbildningar. Det spelar i det sammanhanget ingen roll om parbildningen bara varar under en fortplantingssäsong eller om den är livslång. Effekten blir i bägge fallen densamma.

Den enskilda hanen kan inte under sitt liv producera fler avkommor än en enskild hona kan föda. Parbildning är naturens genialt enkla sätt att undvika det vi inom husdjursaveln brukar kalla för Matadorer.

MHC – individens ID-kort

Om kroppens alla celler skall kunna samarbeta och försvara sig mot omgivningens faror måste de känna igen varandra. Det är nödvändigt att kunna avgöra vem som är vän och vem som är fiende. Varje enskild cell behöver helt enkelt en identitetskod. Den koden bör vara så lika som möjligt för alla celler hos en enskild individ men samtidigt så unik som möjligt för varje individ. I annat fall kan sjukdomsalstrare som lyckats knäcka koden hos en individ snabbt sprida sig till andra och göra också dem sjuka.

Naturens lösning på det problemet har varit att skapa en speciell uppsättning gener i det så kallade MHC-komplexet. MHC är förkortning av Major Histocompatibility Complex, dvs ett gensystem som gör att vävnader i kroppen inte angriper varandra. MHC-generna är grunden för vårt immunförsvar och spelar dessutom stor roll i fortplantningen.

Genom att bidra till speciella proteinstrukturer på cellytan skapar MHC-generna den individuella koden som alla celler hos en individ bär. Cellerna kan avläsa varandras kod. De kan utan risk samarbeta med celler som bär samma kod. Skulle celler med annan kod komma in i kroppen så tas de om hand av särskilda skyddsvakter, så kallade T-celler eller mördarceller. T-celler simmar runt i kroppen och avläser koden hos de celler de träffar på. Celler som då bär fel kod dödas av T-celler. MHC-generna blir därmed, tillsam-

mans med T-celler, ett av kroppens viktigaste försvar mot främmande och kanske fientliga celler.

En konsekvens av detta sätt för immunförsvaret att arbeta är att generna i MHC-komplexet bör variera så mycket som möjligt från individ till individ. Ju mer unik kod en individ bär desto starkare skydd har den mot sjukdomsalstrande angrepp. Om nu närbesläktade individer parar sig med varandra så leder det automatiskt till minskad ärftlig variation. Ju närmare besläktade de individer är som paras desto torftigare blir koden och desto större risker utsätts individen för.

Genetiska doftsignaler

Naturen har skapat ett speciellt skydd också mot risken för alltför stark uttömning av ärftlig variation i MHC-komplexets gener. Återigen är lösningen genialt enkel. Generna i MHC-komplexet medverkar vid uppbyggande av de doftämnen som kallas feromoner. Feromonerna ger genom sin doft starka sexuella signaler. Tack vare dem kan djur av alla slag också lukta sig till tänkbara parningspartners genupsättning i MHC-komplexet. Det har visat sig att konsekvensen av det är att djur alltifrån insekter till däggdjur därmed undviker att para sig med individer som har alltför lika genupsättning i MHC-komplexet. Ett naturens sätt att undvika nära släktskapsavel för att bevara så mycket variation som möjligt i den viktiga identitetskoden. Men det skyddssystemet fungerar bara så länge det verkligen finns gott om parningspartners att välja bland. Blir urvalet alltför torftigt så kan hondjur välja att para sig med närbesläktade hanar. En dräktighet med inte fullt så bra skyddad avkomma är bättre än ingen alls.

När tikarna klart markerar att de är ovilliga att para sig med en viss hanhund så är det en signal som är värd att lyssna till. Tiken ”vet” bättre än uppfödaren om hanens MHC-gener passar med hennes eller inte. Tvångsparningar är ett effektivt sätt att bryta sönder denna naturens skyddsmekanism mot genetiskt utarmning av ärftlig variation i ett av djurens viktigaste gensystem.

Fruktsamhet

Flertalet känner väl till att stark inavel både leder till ökande känslighet för infektionssjukdomar och sjunkande fruktsamhet. Vad har då immunförsvaret och fruktsamheten gemensamt som gör att inavel påverkar dem samtidigt.

Skydd mot bortstötning av foster

Alla känner väl till de problem läkarna har vid transplantation av organ från en människa till en annan. Grundorsaken är att de främmande organen har en annan ID-kod, dvs andra gener i MHC-komplexet. Kroppens immunförsvaret känner av det och försöker göra sig av med den främmande vävnaden. För att undvika det försöker man dels få organ från individer som är genetiskt så lika mottagaren som möjligt. Men dessutom använder man starka cellgifter för att blockera immunförsvaret så att det främmande organet inte stöts bort.

Ett nybefruktat ägg har till 50 % andra gener än sin mamma. Konsekvensen är att dess ID-kod inte är lika mammans. Därför borde också det befruktade ägget stötts bort som främmande vävnad och omöjliggöra graviditeter eller dräktigheter. Återigen har det naturliga urvalet skapat en lösning. Ett särskilt proteinsystem utvecklas i mammans blodsystem med uppgift att blockera immunförsvarets möjlig-

heter att angripa fostret. Det skyddar sedan fostret mot bortstötning under hela tiden fram till födelsen. Sannolikt är en del av bakgrunden till att förlossningen kommer igång att skyddet inte längre orkar hålla emot när mängden fostervävnad blir för stor.

Skyddet mot bortstötning av fostret har en negativ bieffekt. När förlossningen är över har all fostervävnad försvunnit ur mammans kropp. Men skyddsproteinet är fortfarande kvar och det tar 2-3 dagar att bryta ned det. Under den tiden blockeras stora delar av mammans eget immunförsvaret. Hon är därför extremt känslig för infektioner några dygn efter förlossningen.

Man skulle kanske vänta sig att foster med gener som var så lika som mammans borde ha fördel av det. Men om generna blir alltför lika uppstår två problem. Livmoderväggen kan då inte skilja mellan en befruktad äggcell och vilken annan cell som helst. Det ger minskad stimulans till att alls bilda en fosterkaka som koppling mellan foster och livmoder. Dessutom kan själva förlossningen försvåras därför att bortstötningssprocessen med förlossningsverkarna blir försvagad. Det enskilda ägget har därför ett dubbelt ”intresse” av att dess identitetsgener inte är alltför lika mammans gener i MHC-komplexet. Dels kommer fostret att få en bättre start i livmodern och dels kommer det stärkta immunförsvaret att gynna individens livskraft efter födelsen.

Äggets val av spermie för befruktning

Har då ägget någon möjlighet att påverka hur dess genuppsättning kommer att se ut efter befruktningen? Den som sett bilder av en äggcell strax före befruktningen vet att den är omsvärmad av stora mängder av spermier.

Det är inte så att det är en slump eller ett naturens obegripliga överflöd att hanen lämnar miljontals spermier vid parningen. Det garanterar att det finns stora mängder av spermier som kommer fram till ägget. Med hjälp av MHC-komplexets ID-gener kan sedan ägget välja att låta sig befruktas av en spermie som ger det blivande fostret maximal chans att fungera i livmodern och ett fullgott immunförsvar när den väl är född.

Det låter kanske märkligt att ett obefruktat ägg skulle kunna välja spermie för befruktning. Men befruktningen sker inte genom att en spermie med våld tränger in i ägget utan genom att cellväggen i ägget öppnas så att spermien kan överföra sitt DNA-innehåll till ägget. Ägget tar aktiv del i befruktningsprocessen genom öppna väg för en lämplig spermie. Mekanismen har liknande funktion som den som finns hos ett stort antal korsbefruktande växter. Om växtens egna pollen hamnar på de egna blommornas märken så hindrar ett enzym tillväxten av pollenslangarna så att de inte kan tränga ned genom stiftet. Många växter har på detta sätt ett skydd mot den starkaste formen av all inavel – självbefruktning. Däggdjurens stora spermie-mängd får samma funktion. Genom äggets valmöjligheter kan skadlig dubblering av gener i MHC-komplexet förhindras. Vid stark inavel blir dock spermier lika varandra så att urvalet av spermie för befruktning får allt mindre möjligheter att bidra till att upprätthålla ärftlig variation i immunförsvaret.

Den mycket stora mängden spermier vid varje parning kom tidigt att betraktas bara som ett naturens obegripliga överflöd. Det behövs ju egentligen bara en spermie för en befruktning. Processen borde kunna rationaliseras. Inom nötkreatursaveln har man gått så långt att en spermados vid artificiell insemination

bara innehåller ca 1/100-del av den normala spermie-mängden vid naturlig parning. Det är helt givet att möjligheten för ett visst ägg att välja den mest lämpade spermien måste komma att påverka äggets möjligheter att välja spermie för befruktning. När det gäller människan själv har man gått ännu ett steg längre. Där används sk mikroinjektion av en enskild spermie för att befrukta ägg när naturlig befruktning inte fungerar. Här skalar man bort alla skyddsmekanismer för bevarande av viktig ärftlig variation. Vilken spermie som är ”lämplig” avgörs genom en titt i mikroskop och med ledning av om spermien ser normal ut och rör sig normalt. Alla möjligheter att avgöra om spermien och äggets gensystem matchar varandra för att skapa en frisk och livskraftig individ är borta. Det faktum att man inte på enskilda individer omedelbart och enkelt kan se de negativa effekterna av sådant våld är inte ett bevis för att det är oskadligt. Naturen arbetar normalt med anpassning i små steg som var för sig kan förfalla obetydliga men som sett över många generationer kan få betydande verkningar. Det går därför inte att på bara en eller några få generationers erfarenhet dra slutsatsen att det är helt betydelselöst att ointetgöra de naturliga skyddsmekanismerna för att upprätthålla ärftlig variation.

Överskott av ägg vid varje parning

Hos flerfödande djur finns en annan och enklare mekanism för att främja livskraften hos fostren. Antalet ägg som avges från äggstockarna och är tillgängliga för befruktning är ofta avsevärt större än det antal foster som hondjuret normalt kan föda fram. Det kan röra sig om upp till det dubbla antalet. Om parningen sker vid lämplig tidpunkt befruktas alla äggen. Sedan sker något som

närmast kan liknas vid leken ”hela havet stormar”, dvs äggen börjar konkurrera om de platser som finns tillgängliga i livmoderhornen. Ägg som av olika skäl är försvagade, exempelvis genom dubblerade defektgener med allvarlig verkan på tidigt fosterstadium, konkurreras ut. Men tack vare att antalet befruktade ägg är större än antalet ungar som kan födas fram leder sådana genskador inte till omedelbart minskad fruktsamhet. Finns det tillräckligt med vitala ägg fylls alla platser i livmodern upp även om några ägg har en kraftigt nedsatt livskraft. Resultatet blir att de ungar som föds kommer att vara något mindre inavlade än de hade varit utan konkurrensen. Urvalet kan inte bli lika effektivt som valet bland miljontals spermier, men det leder till att gener med starkt negativ verkan på den tidiga fosterutvecklingen inte kan föras vidare i samma utsträckning som övriga gener.

Det naturliga urvalet

Många har säkert redan reflekterat över att flera av de mekanismer jag nämnt både har funktionen att skydda ärftlig variation i vissa gensystem och att förhindra skadlig variation i andra. Det vi i dagligt tal kallar det naturliga urvalet tillkommer som en kraft vars syfte är att balansera gensystemet så att dess samlade verkan blir så bra som möjligt. I naturen måste en varelse lära sig att själv skaffa föda och skydda sig mot större fiender än mikrober. Den måste dessutom kunna anpassa sig till omgivningens klimatförhållanden. Om individen skall ha någon betydelse för artens fortsatta utveckling måste den dessutom hitta parningspartner, en eller flera. För hondjuren tillkommer så att de måste klara av hela dräktigheten, förlösning och omvårdnad och uppfödning av ungar. Omhändertagandet av ungar sker ibland med och ibland

helt utan hanens medverkan. Långtifrån alla djur klarar av hela den process som vi i dagligt tal kalla för det naturliga urvalet.

Det är väsentligt för var och en som bedriver avel att förstå att själva grundprincipen för det naturliga urvalet är att under normala förhållanden stabilisera stora delar av gensystemet så att avkomman utvecklas på samma sätt som sina framgångsrika föräldrar. Men i det naturliga urvalets kamp för tillvaron är det normalt inte extremindivider som vinner. Det är de bäst anpassade, genomsnittsindividerna, som har de bästa förutsättningarna att sprida sina gener till kommande generationer. Om det inte vore så att de naturliga förhållandena i djurens omgivning ständigt växlade så skulle det stabiliserande urvalet leda till total förlust av ärftlig variation i många gensystem. Men djur som förlorat sin ärftliga variation kan inte längre anpassas till nya villkor. Naturen kommer därför att främja djur med gensystem som både är tillräckligt stabila för att skapa alla livsviktiga organ men som samtidigt tillåter viss variation hur de utvecklas. Hos de flesta djur finns det avsevärt ärftlig variation i de gener som bestämmer yttre form, storlek, hårlag m.fl. Det är egenskaper som det kan vara fördelaktigt att ändra relativt snabbt om nya fiender hotar, när näringstillgången går ned under längre perioder eller om klimatet förändras.

Urvalskrafterna i naturliga djurstammar kommer under alla normala betingelser att vara riktade mot populationens mitt – att främja medelindividen. Ibland händer det att de yttre livsbetingelserna ändras rätt dramatiskt. Temperaturen kan exempelvis falla drastiskt för långa perioder som vid den stora katastrofen för 65 miljoner år sedan som inledde jätteödlornas utdöende. Om förändringar av det slaget inte går alltför snabbt kan indivi-

der som i något avseende är extrema och avvikar från medeltalet komma att gynnas i stället för medelindividen i populationen. Det kan exempelvis gälla individer med en annan typ av päls som klarar temperaturförändringar bättre vid stora klimatförändringar. Om förändringen inte går för snabbt kommer de att bilda kärnan i den nya population som växer fram och som har de egenskaper som är gynnsamma under de nya villkoren. Sker förändringarna alltför snabbt så överlever kanske inga djur av arten eller så få att den ärftliga variationen snabbt töms som en följd av alltför stark inavel. I bägge fallen dör arten ut. Det är vad som faktiskt har skett med 95-98 % av alla arter som funnits på jorden.

I naturen är ett stabiliserande urval, anpassat till små eller långsamma förändringar i de yttre villkoren det normala. De snabba förändringarna är få och flertalet av dem leder till arters utdöende. Den mycket omfattande artdöden som en följd av mänsklig inverkan på jordens miljö är ett tydligt exempel på arters svårigheter att anpassas till snabba yttre förändringar.

I husdjursaveln sker ett ständigt urval för ökad avkastning av kött, mjölk eller ägg. Det är de extremt avkastande individerna som har försteg i aveln. Inom hundaveln är urvalet i stor utsträckning baserat på tävlingsresultat. Det innebär att man i aveln föredrar de extrema individerna och inte medelmåttan. Det går ju inte att skapa tävlingar som premierar främst den mest genomsnittliga individen. Ju högre prestationskraven drivs desto mer bagatellartade skillnader kommer att leda till framgång eller bortgallring. I praktiken är det så att människans urval bland husdjuren tenderar att likna naturens urval bland vilda djur under större naturkatastrofer. Konsekvenserna känner vi väl. Problemet är att människors tidsperspektiv är så kort att få

funderar över konsekvenserna av aveln på 100 eller 200 års sikt. Om vi vill bevara våra djurstammar friska och produktiva så måste vi lära av vad som händer i naturen och se till att inte ständigt bara premiera extremindivider och begränsa aveln till dem. I annat fall går våra husdjursraser, både raser av produktions- och sällskapsdjur, en bekymmersam framtid till mötes.

Sammanfattning och praktiska konsekvenser

Det bör vara uppenbart vid det här laget att den allt annat överskuggande orsaken till de ärftliga sjukdomar och defekter som vi ser i alltfler hundraser inte är orsakade av en olycklig slump. De är den direkta konsekvensen av att uppfödare inte känt till och funderat tillräckligt över konsekvenserna av hur hundar används i avel. Den pådrivande kraft som mest av allt lett till försummelse av grundläggande regler för ett sunt avelsarbete är tävlandet vid prov och utställningar som givit enskilda individer en oproportionerlig uppmärksamhet och lett till överanvändning av dem i aveln. Till det kommer att utställningsverksamheten stimulerat till en uppsplittring på ett stort antal raser där många av raserna har mycket få individer. När individantalet i avel går under vissa kritiska nivåer sker förlusten av ärftlig variation mycket snabbt. Kritiskt låga nivåer uppnås på bara något eller ett par tiotal generationer, dvs. på så kort tid som 30-50 år. Dessvärre är det också så att i många raser med stort individantal är avelsdjuren få och ofta närbesläktade. Återigen en effekt av övervärdering av enskilda individer med särskilt eftertraktade egenskaper för tävlingsverksamheten.

Den som letar efter avancerade program för att komma till rätta med dagens problem i hundavel bör i stället försöka förstå de enkla men grundläggande villkoren i naturens avel med vilda djur.

1. Djurstammar måste vara tillräckligt stora för att rymma och behålla en betydande ärftlig variation. Det är dömt att misslyckas i längden om man försöker driva avel med hundstammar som innehåller färre än 100-150 avelsdjur totalt. Det är naturligtvis önskvärt att de är avsevärt större. Svårigheterna med myskoxarna i den svenska fjällvärlden är ett näraliggande exempel på de problem som uppstår när individantalet blir alltför litet.

2. Bara de individer som är friska och livskraftiga med alla naturliga funktioner i behåll kan effektivt producera avkomma.

3. För högt utvecklade djurarter är grundregeln att varje enskild individ bara kan producera ett mycket begränsat antal avkomlingar under sin livstid.

4. Undvik all parning mellan närbesläktade individer.

De tre enkla grundreglerna räcker för att hålla vilda djurstammar fullt funktionsdugliga genom århundraden och årtusenden. Det är bara därför att vi systematiskt bryter mot dem och försummar hänsyn till naturens system för skydd av ärftlig variation som vi får problem med ärftliga sjukdomar och defekter i våra husdjursraser.

Sprötslinge den 3 december 2004

Per-Erik Sundgren



Bild från utställningen i Boliden